

Accession Nbr :

1999-132135 [11]

Sec. Acc. CPI :

C1999-038666

Title :

Pure ascorbate preparation in high yield - by lactonisation of 2-keto-gulonic acid ester obtained from acid by 2-stage esterification

Derwent Classes :

B05 B07 E17

Patent Assignee :

(KWCK-) KWC AG
(ENCO-) ENCO ENG CHUR AG

Inventor(s) :

HOHNJEC M; OKLOBDZIJA M

Nbr of Patents :

3

Nbr of Countries :

23

Patent Number :

WO9903853 A1 19990128 DW1999-11 C07D-307/62 Ger 21p *
AP: 1998WO-CH00271 19980623
DSNW: CA CN JP US
DSRW: AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

EP1000050 A1 20000517 DW2000-28 C07D-307/62 Ger
FD: Based on WO9903853
AP: 1998EP-0925377 19980623; 1998WO-CH00271 19980623
DSR: AT CH DE GB LI

CN1088635 C 20020807 DW2005-25 B22D-018/04
AP: 1999CN-0106472 19990512

Priority Details :

1998CH-0000019 19980108; 1997CH-0001748 19970716

IPC s :

B22D-018/04 C07D-307/62 C07H-007/02 C07H-007/027

Abstract :

WO9903853 A
Preparation of ascorbate (I) is carried out starting from 2-keto-L-gulonic acid

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(KGA), from which a KGA ester is formed by reaction with an alcohol in the presence of an at least catalytic amount of acid. The esterification is effected in two stages, i.e. the solution obtained in the first esterification stage is at least partially evaporated and the residue is subjected to a second esterification process.

The starting KGA is preferably in monohydrate form, or is at least partially converted into the anhydride by drying before esterification. The KGA is obtained by hydrolysis of diacetone-KGA (2,3;4,6-diisopropylidene-2-oxo-L-gulonic acid) (specifically as the monohydrate) with a strong acid, preferably with separation of the acetone formed before the esterification. The KGA ester is lactonised to give (I) by addition of base. The ester may be at least partially removed from the solution (preferably by crystallisation followed by filtration or centrifugation) after the first esterification stage (i.e. before evaporation) and/or the second crystallisation stage; in this case preferably only the isolated ester is lactonised to (I), especially after pre-treatment in alcoholic solution with an at least catalytic amount of strong acid.

USE - The process is useful for the preparation of (I), i.e. vitamin C, of pharmaceutical purity.

ADVANTAGE - Water present in the starting materials or formed in the reaction is efficiently removed in the 2-stage esterification. Removal of water adjusts the reaction equilibrium to give a higher esterification yield. The anhydrous ester product forms reduced amounts of by-products on subsequent lactonisation to (I), so that an increased yield of (I) having higher purity is economically obtained. (Dwg.0/0)

Manual Codes :

CPI: B03-F E07-A02B E11-Q01

Update Basic :

1999-11

Update Equivalents :

2000-28; 2005-25

Update Equivalents (Monthly) :

2005-04

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 307/62, C07H 7/02, 7/027		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/03853
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 28. Januar 1999 (28.01.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH98/00271		(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 23. Juni 1998 (23.06.98)			
(30) Prioritätsdaten: 1748/97 16. Juli 1997 (16.07.97) CH 19/98 8. Januar 1998 (08.01.98) CH		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ENCO ENGINEERING CHUR AG [CH/CH]; Sägenstrasse 97, CH-7000 Chur (CH).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): OKLOBDZIJA, Milan [HR/HR]; Oboj 20/1, 10000 Zagreb (HR). HOHNJEC, Marjjan [HR/HR]; Nasicka 17, 10000 Zagreb (HR).			
(74) Anwalt: LAUER, Joachim; Hug Interlizenz AG, Nordstrasse 31, CH-8035 Zürich (CH).			
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ASCORBATE			
(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ASCORBAT			
(57) Abstract <p>According to the inventive method, 2-keto-L-gulonic acid is converted to 2-keto-L-gulonic acid ester in a two-stage esterification process, before being further processed to ascorbate. The two-stage esterification enables efficient removal of the water introduced by the starting materials and arising in the reaction from the reaction solution. Said water removal from the reaction balance brings about an increase in esterification yields and a reduction in side products during the lactonization step as a result of the anhydrous ester, thereby economically enabling greater yields and higher purity of the synthesized ascorbate.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Bei dem beschriebenen Verfahren wird 2-Keto-L-Gulonsäure in einem zweistufigen Veresterungsprozess zu 2-Keto-L-Gulonsäureester umgesetzt, bevor dieses dann zu Ascorbat weiterverarbeitet wird. Die Zweistufigkeit der Veresterung erlaubt es, das durch die Ausgangsstoffe eingetragene und das bei der Reaktion entstehende Wasser wirkungsvoll aus der Reaktionslösung zu entfernen. Diese Entfernung des Wassers aus dem Reaktionsgleichgewicht hat zur Folge, dass einerseits die Veresterung mit erhöhter Ausbeute verläuft und andererseits infolge des wasserfreien Esters im Laktonisierungsschritt weniger Nebenprodukte entstehen. Dadurch werden in wirtschaftlicher Weise sowohl eine grössere Ausbeute, als auch eine höhere Reinheit des synthetisierten Ascorbats erzielt.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Verfahren zur Herstellung von Ascorbat

TECHNISCHES GEBIET

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Ascorbat, welches Vorstufe für Ascorbinsäure ist, ausgehend von 2-Keto-L-gulonsäure, bei welchem 2-Keto-L-gulonsäureester mit einem Alkanol und in Gegenwart einer wenigstens katalytischen Menge Säure gebildet wird.

STAND DER TECHNIK

Obschon Vitamin C (Ascorbinsäure) in vielen natürlichen Substanzen vorhanden ist, verwendet man für die industrielle Herstellung synthetische Methoden. Die am meisten angewendeten Verfahren beruhen dabei auf der mehr oder weniger modifizierten sogenannten Reichstein-Synthese (Reichstein und Grüssner, Helv. Chim. Acta 17, 311 (1934)), die von Glucose ausgeht. Dabei tritt Diaceton-2-keto-L-gulonsäure als Zwischenprodukt auf.

In neuerer Zeit wurden für die Ascorbinsäuresynthese auch biotechnologische Verfahren vorgeschlagen, bei denen 2-Keto-L-gulonsäure durch Fermentationsprozesse gewonnen wird (z.B. EP 0 278 447; Jap.Pat. 40154/1976; EP 0 292 303). 2-Keto-L-gulonsäure wird aus der Fermentationslösung als Monohydrat isoliert und in zwei Schritten mit der Reichsteinsynthese ähnlichen Methoden zu

Ascorbat umgesetzt, welches danach zu Vitamin C weiterverarbeitet werden kann.

In einer ersten Stufe wird 2-Keto-L-gulonsäure üblicherweise mit einem niederen Alkanol, vorzugsweise Methanol oder Aethanol, verestert, dies in Gegenwart eines sauren Katalysators, z.B. Schwefelsäure, Salzsäure, Sulfonsäuren oder stark sauren Ionentauscherharzen. In einem zweiten Schritt wird der entstandene Ester in Gegenwart von Basen wie Natriumbicarbonat oder Natriumhydroxid zu Natriumascorbat laktonisiert. Dieses Ascorbat kann anschliessend über einen Ionenaustauschprozess zu Ascorbinsäure umgesetzt werden.

Ein Hauptproblem der oben beschriebenen Veresterungs-/Laktonisierungsreaktion ist die Anwesenheit von Wasser im Reaktionsgemisch. Ein Äquivalent Wasser wird als Kristallwasser mit dem Ausgangsprodukt 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrat ins Reaktionsgemisch gebracht, ein weiteres entsteht bei der Veresterung, ein drittes bei der Laktonisierung. Bei der Veresterung beeinflusst Wasser die Lage des Reaktionsgleichgewichts zu Ungunsten des Esters, was in einer kleineren Ausbeute resultiert. Im Laktonisierungsschritt begünstigt Wasser zusätzlich in Anwesenheit von Basen Nebenreaktionen, die zu einer Gelbfärbung des Produktes Ascorbat führen. Entsprechend schwierig wird es bei grossem Wasseranteil im Reaktionsgemisch, Vitamin C in genügender Reinheit und Weissheit herzustellen. Zudem wird bei Anwesenheit von Wasser ein Teil des Esters hydrolysiert und verursacht Verluste bei der Abtrennung des Natriumascorbats, das nach der Laktonisierung als Feststoff aus dem Reaktionsgemisch abgetrennt wird. Je höher der Wasseranteil in der Mutterlauge, desto grösser ist die Löslichkeit des Natriumascorbats und damit auch der Verlust mit der Mutterlauge.

Die Ausbeuten in Veresterung/Laktonisierung obiger Art liegen typischerweise bei 90 Prozent, die Reinheit des Ascorbats bei 89 Prozent.

Um den Wassergehalt bei der Veresterung zu reduzieren, sind verschiedene Methoden vorgeschlagen worden. Wasser kann während der Reaktion durch fortwährendes Abdestillieren des Wasser/Alkoholgemisches, Behandeln des Destillates mit Molekularsieben und Rezyklisierung des so getrockneten Alkohols entfernt werden (Pol. Pat. 57.042; Pol. Pat. 57.573). Als eine andere Möglichkeit wurde das während der Reaktion fortwährende Abdestillieren des Wasser/Alkoholgemisches und Ersatz mit frischem trockenem Alkohol erwähnt [EP 0 535 927]. Dabei muss in beiden Fällen eine grosse Menge Alkohol mit entsprechend grossem Energieaufwand abdestilliert werden. Ausserdem werden Reaktionszeiten von bis zu 10 Stunden notwendig, mit der Gefahr von Zersetzung und Nebenreaktionen.

Ein weiteres Problem tritt bei der Verwendung von fermentativ hergestellter 2-Keto-L-gulonsäure auf, die teilweise starke Verunreinigungen wie Proteine, Ausgangsstoffe und bei Nebenreaktion in der Fermentation entstandene Säuren enthalten kann. Solche Verunreinigungen sind schwierig abzutrennen und können den Reaktionsablauf und die Reinigung des Endproduktes Ascorbinsäure ungünstig beeinflussen.

DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, das Verfahren der eingangs genannten Art hinsichtlich Ausbeute, Reinheit und Wirtschaftlichkeit zu verbessern. Diese sowie weitere Aufgaben werden gemäss der vorliegenden Erfindung gelöst durch ein Verfahren, wie es im Patentanspruch 1 angegeben ist.

Bei dem beschriebenen Verfahren wird demnach 2-Keto-L-gulonsäure in einem zweistufigen Veresterungsprozess zu 2-Keto-L-gulonsäureester umgesetzt, wobei die nach dem ersten Veresterungsschritt entstehende Lösung wenigstens teilweise eingedampft und der entstandene Rückstand einem zweiten Veresterungsprozess unterzogen wird. Die Zweistufigkeit der

Veresterung erlaubt es, das durch die Ausgangsstoffe eingetragene und das bei der Reaktion entstehende Wasser wirkungsvoll aus der Reaktionslösung zu entfernen. Diese Entfernung des Wassers aus dem Reaktionsgleichgewicht hat folgende Vorteile:

- Die Veresterung verläuft mit erhöhter Ausbeute. Durch die vollständigere Umsetzung der 2-Keto-L-gulonsäure wird es u.a. möglich, aus der sich anschliessenden Laktonisierung ein Ascorbat mit wesentlich höherer Reinheit zu erhalten. Entsprechend effizienter kann dann auch eine nachfolgende Umsetzung im Ionentauscher und vor allem die Kristallisation von Ascorbinsäure durchgeführt werden.
- Infolge des wasserfreieren oder praktisch ganz wasserfreien Esters entstehen im Laktonisierungsschritt weniger zu Gelbfärbung führende Nebenprodukte. Die Reinigung des möglichen Endproduktes Ascorbinsäure wird dadurch ebenfalls wesentlich wirtschaftlicher. Für ein nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestelltes Natriumascorbat konnte beispielsweise für eine 16,7%ige wässrige Lösung bei 400 nm eine Absorption von 0,315 gemessen werden, während eine entsprechende Lösung von ohne Abtrennung des Wassers in der Veresterung hergestelltem Natriumascorbat eine Absorption von 0,351 erhalten wurde.
- Während der Laktonisierung geht weniger Ester durch Hydrolyse verloren.
- Infolge geringerer Löslichkeit geht bei der Abtrennung des bei der Laktonisierung entstandenen Natriumascorbats weniger Produkt mit der Mutterlauge verloren (z.B. 0,78% gegenüber 1,76% bei einstufiger Veresterung).
- Insgesamt werden in wirtschaftlicherer Weise sowohl eine grössere Ausbeute, als auch eine höhere Reinheit des synthetisierten Ascorbats erzielt.

Gegenüber den in der Einleitung erwähnten Verfahren zur Entfernung des Wassers hat die erfindungsmässige Methode folgende Vorteile:

- Im Vergleich mit dem Abdestillieren des Alkohol/Wasser Gemisches und Trocknen des Destillats mit Molekularsieben werden kürzere Reaktionszeiten erreicht und weniger Energie für Alkoholabdampfung verbraucht.
- Im Vergleich zur Methode durch Abdestillieren des Alkohol/Wasser-Gemisches und Ersatz durch trockenen Alkohol werden ebenfalls kürzere Reaktionszeiten, weniger Energie für Alkoholabdampfung und weniger Energie für die Regenerierung des Alkohols verbraucht.

Vorteilhafte Ausgestaltungen des erfindungsgemässen Verfahrens sind in den abhängigen Ansprüchen angegeben.

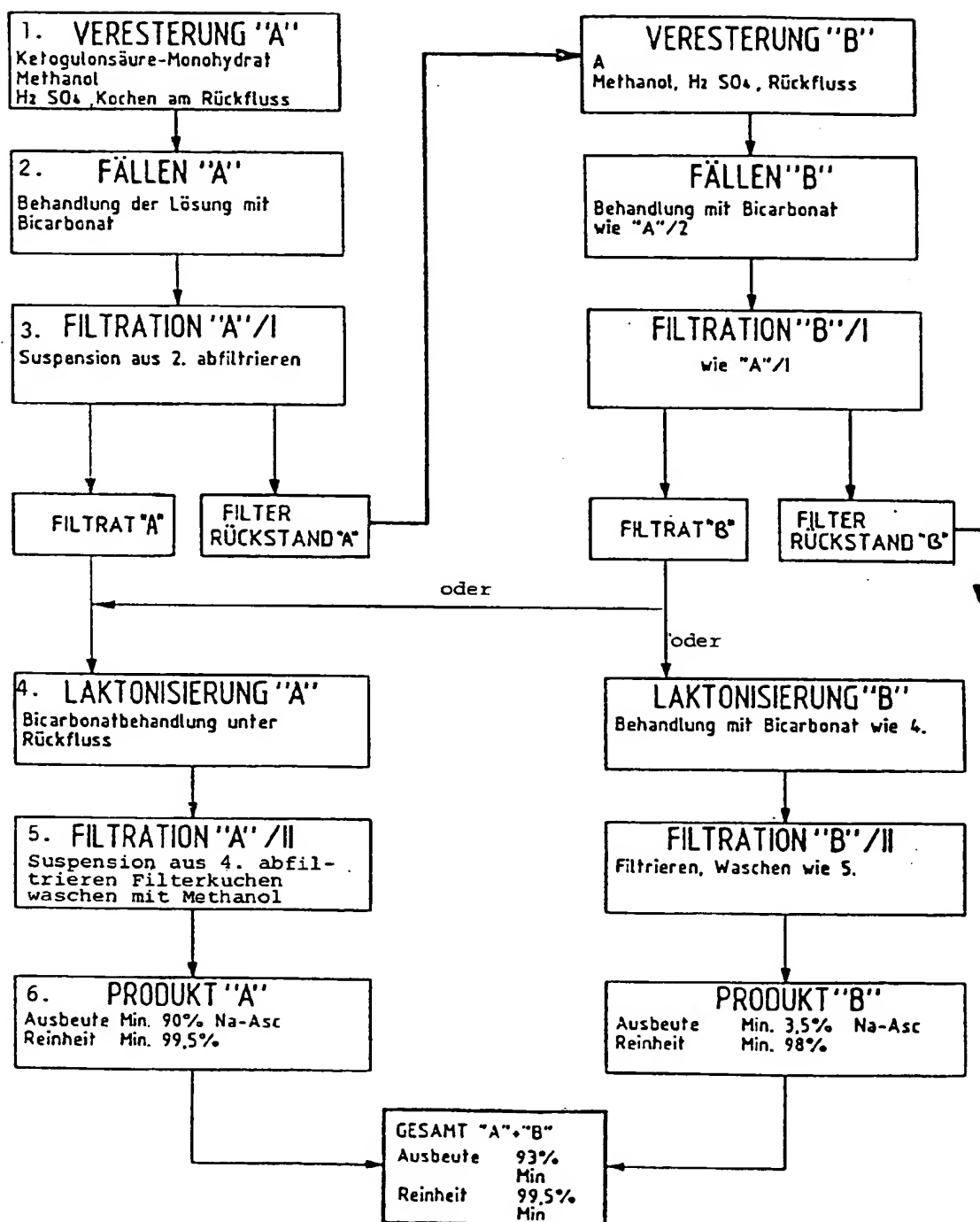
Insbesondere wird in dem ersten Veresterungsschritt 2-Keto-L-gulonsäure vorzugsweise in Methanol oder Aethanol sowie in Gegenwart einer Säure wie z.B. Schwefelsäure, Salzsäure oder Sulfonsäuren, bei Reaktionstemperaturen vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 85 °C, bei bevorzugten Reaktionszeiten zwischen 30 und 180 Minuten, zum entsprechenden Methyl- bzw. Aethylester umgesetzt. Dabei wird typischerweise eine Ausbeute von 95% erreicht, mit etwa 5% verbleibender, nicht umgesetzter 2-Keto-L-gulonsäure. Das Reaktionsgemisch wird dann vorzugsweise bis zur Trockenheit eingedampft, d.h. alles Wasser wird entfernt. Da die entsprechenden Ester sehr stabil sind, entstehen dabei keine Verluste durch Zersetzung. In einem zweiten Veresterungsschritt wird nach Zugabe von vorzugsweise wieder frischem, trockenen Methanol bzw. Aethanol und in Gegenwart einer Säure bei gleichen Bedingungen wie im 1. Schritt der verbleibende Rest von 2-Keto-L-gulonsäure verestert. Die anschliessende Laktonisierung wird durch Zugabe einer Base, vorzugsweise Natriumbicarbonat, bei Reaktionstemperaturen von vorzugsweise Raumtemperatur bis 80 °C und bevorzugten Reaktionszeiten zwischen 30 und 240 Minuten durchgeführt. Das so

erhaltene Natriumascorbat kann anschliessend in Wasser gelöst und mit Hilfe von Ionentauschern zu Ascorbinsäure umgesetzt werden. Reine Ascorbinsäure kann schliesslich durch Kristallisation, Abtrennen und anschliessendes Trocknen erhalten werden.

Eine teilweise Verringerung des Wassergehaltes in der Veresterung kann durch Trocknen des 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrats zum entsprechenden Anhydrid vor Zugabe in die Veresterung erreicht werden. Die Gesamtausbeute in Veresterung / Laktonisierung kann dabei auf typischerweise 93% und die Reinheit des Natriumascorbats auf 92% erhöht werden. Die Gelbfärbung während der Laktonisierung kann jedoch nicht vollständig verhindert werden.

Aus Fermentationsprozessen erhaltenes 2-Keto-L-gulonsäure Monohydrat ist oftmals mit Nebenprodukten und Ausgangsstoffen stark verunreinigt, die schwierig abzutrennen sind. In solchen Fällen wird mit Vorteil die folgende Variante des erfindungsmässigen Verfahrens angewendet, in dem solche Verunreinigungen bereits in der Veresterungsstufe effizient abgetrennt werden. Dazu wird nach dem 1. Veresterungsschritt der reine 2-Keto-L-gulonsäureester nach Abkühlen und Kristallisation abgetrennt, die Mutterlauge aufkonzentriert und nach nochmaligem Abkühlen und Kristallisation weiterer Ester abgetrennt. Nach Eindampfen der verbleibenden Mutterlauge wird anschliessend der 2. Veresterungsschritt durchgeführt. Aus dem Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen und Kristallisation weiterer 2-Keto-L-gulonsäureester in reiner Form erhalten. Verunreinigungen verbleiben im wesentlichen in der Rest-Mutterlauge. Durch die Weiterverarbeitung des reinen Esters wird es möglich, aus der Laktonisierung ein Natriumascorbat zu erhalten, das zu Pharmaqualität weiterverarbeitet werden kann. Ionenaustausch und Kristallisation können infolge der stark reduzierten Verunreinigungen ebenfalls viel effizienter durchgeführt werden.

SCHEMA



THIS PAGE BLANK (USPTO)